

氏 名	佐野 美帆
学 位 の 種 類	博士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 6086 号
授 与 報 告 番 号	甲第 3414 号
学位授与年月日	平成 26 年 3 月 31 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当者
学 位 論 文 名	Increased Annexin A2 Expression in the Placenta of Women with Acute Worsening of Preeclampsia (妊娠高血圧腎症における胎盤での Annexin A2 の発現に関する検討)
論文審査委員	主 査 古山 将康 教授 副 査 森田 隆 教授 副 査 新宅 治夫 教授

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】Preeclampsia(PE)は母児双方に様々な adverse effect を有するため、妊娠産褥期において嚴重な管理が必要とされる疾患である。その病態には凝固線溶系の障害が関与し、胎盤虚血や血管内皮障害を引き起こすことが一因であると考えられている。Annexin A2 はアネキシンファミリーの一つで、細胞表面においてプラスミノーゲンと組織型プラスミノーゲン活性化因子(tPA)が共に結合する線溶活性増強因子である。ヒト胎盤の絨毛細胞表面で Annexin A2 の発現が確認され、正常妊娠の維持さらには胎児胎盤系における循環の確保に大きな役割を果たしていると考えられている。さらに、低酸素状態と Annexin A2 の発現との関連を示唆する報告もある。本研究は状態の異なる PE における胎盤での Annexin A2 発現を検討した。

【対象】2010 年 9 月から 2013 年 6 月に当院で周産期管理をした正常単胎妊娠、状態の安定している PE (group 1)および急性増悪のため急遂分娩を要した PE (group 2)を対象とした。

【方法】胎盤絨毛での Annexin A2 の発現を免疫組織染色し、Micro Analyzer を用い定量化した。また、凍結標本から RNA を抽出し mRNA 発現レベルを qPCR を用いて測定した。統計学的解析には Kruskal-Wallis test 及び Mann-Whitney U-test を用い、 $p < 0.05$ を有意水準とした。

【結果】対象背景は、正常群:9 例、group 1:6 例、group 2:7 例であり group 2 は group 1 に比し有意に血管攣縮症状が多く ($p = 0.001$)、正常群に比し児の出生体重が有意に低下していた ($p < 0.05$)。免疫組織学的染色において、Annexin A2 は絨毛細胞の最外層に染色され、正常群と比較して group 1、group 2 共に有意に強い染色を認めた (group 1 $p < 0.001$, group 2 $p < 0.001$)。mRNA の発現は正常群と group 1 に比較し、group 2 において有意な上昇を認めた。

【結論】急性増悪を呈する PE では胎児発育が阻害され、それらの胎盤では Annexin A2 の発現が増加していることが明らかになった。母体状態のみならず、胎児胎盤系の病態にも Annexin A2 が関与していることが示唆された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本論文は、凝固線溶系における重要な因子であるアネキシンファミリーの一つ Annexin A2 に関して、妊娠高血圧腎症 (Preeclampsia: PE) 症例で検討したものである。著者らは、母児ともに重篤な転帰を来たしうことで知られている PE が、その発症と増悪のメカニズムには凝固線溶系に一端を有することに着想し、PE の急性増悪が胎盤において Annexin A2 が如何なる変化を示すかを明らかにすることを目的としている。

正常単胎妊娠をコントロールとし、状態の安定している PE (group 1)および急性増悪のため急遂分娩を要した PE (group 2)に分けて、胎盤絨毛での Annexin A2 の発現を免疫組織染色し、Micro Analyzer を用い定量化した。また、凍結標本から RNA を抽出し mRNA 発現レベルを qPCR を用いて測

定している。対象背景は、正常群:9 例、group1:6 例、group2:7 例と若干少数例ではあるものの、group2 は group1 に比し有意に血管攣縮症状が多く ($p = 0.001$)、正常群に比し児の出生体重が有意に低下していた ($p < 0.05$)。免疫組織学的染色では、Annexin A2 は絨毛細胞の最外層に染色され、正常群と比較して group1、group2 共に有意に強い染色を認めた (group 1 $p < 0.001$, group 2 $p < 0.001$)。mRNA の発現は正常群と group1 に比較し、group2 において有意な上昇を認めた。

以上の結果より著者は、急性増悪を呈する PE では胎児発育が阻害され、それらの胎盤では Annexin A2 の発現が増加していることを明らかとし、母体状態のみならず、胎児胎盤系の病態においても Annexin A2 が関与している可能性があると考えしている。

本論文は、血管攣縮という急性増悪が負荷された PE の病態において、胎盤での Annexin A2 の発現に関して検討した初めての報告である。この臨床的観点からなされた手法は、PE のメカニズムの解明のみならず、将来的に治療への応用も期待されることより、博士（医学）の学位の授与に値するものとする。